



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

شناسایی ساختارهای جدید مهار کننده‌ی گیرنده‌های $mTOR C1$

و $mTOR C2$ با استفاده از متد غربالگری مجازی

توسط:

سید صادق یوسفی مهریان

استاد راهنما:

دکتر احسان فقیه میرزایی

دکتر حمید فروتن فر

دکتر سمیه پیرهادی

شماره پایان نامه: ۱۰۱۹

مهر ماه ۱۳۹۷

خلاصه فارسی:

مقدمه: تومور^۱ یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در جهان، نتیجه‌ی سازوکار غیرعادی سلول‌ها در رشد و تقسیم است و عوامل مختلف زیادی می‌توانند بر سلول‌ها اثر بگذارند تا آن‌ها به سمت سرطانی شدن بروند. از مهم‌ترین نقاط داخل سلول که مربوط به بخش رشد و تقسیم است، می‌شود به گیرنده‌های mTOR^۲ اشاره کرد که شامل دو مجموعه به اسم‌های mTOR C^۱ و mTOR C^۲ است. ترکیبات مختلفی شناسایی شده‌اند که توانایی مهار همزمان این دو گیرنده را دارند و مهار همزمان این دو گیرنده، اثر قابل قبولی در کنترل رشد و تقسیم بی‌رویه دارد.

غربالگری مجازی که یک بخش بزرگی از پروسه‌ی کشف دارو شده است، کمک می‌کند که بتوان از بین میلیون‌ها ترکیب متفاوت، ترکیبات مشابه با ترکیب دلخواه را پیدا کرد.

مواد و روش‌ها: برای این کار ۵ مولکول که مهارکننده‌های دوگانه‌ی mTOR C^۱ و mTOR C^۲ بودند انتخاب شدند و فارماکوفور مشترک آن‌ها به‌دست آمد. سپس این نقاط فارماکوفوری مشترک به عنوان مرجع در نظر گرفته شدند و جستجو در پایگاه داده ZINC Purchasable آغاز شد و سپس بین ۸۳۸۲ مولکول به‌دست آمده از این مرحله، شباهت سنجی انجام شد و تعداد ۲۱ مولکول که ضریب Tanimoto بالای ۰/۸۵ داشتند برای عملیات داکینگ مولکولی^۳ انتخاب شدند. ۲۱ مولکول بر روی پروتئین FKBP^{۱۲} & FRB (PDB ID: ۳FAP) داک^۴ شدند و ۱۰ مولکولی که انرژی داکینگ بیشتر و بهتری داشتند انتخاب شدند.

^۱ Tumor

^۲ Mammalian target of rapamycin

^۳ Molecular docking

^۴ Dock

یافته‌ها: ۱۰ مولکول جدید که انتظار می‌رود توانایی مهار گیرنده‌های mTOR C₁ و mTOR C₂ را

داشته باشند، معرفی شدند.

نتیجه‌گیری: مولکول‌های نهایی معرفی‌شده در مواردی انرژی داکینگ بیشتری از ۵ مولکول اولیه

داشتند.

کلمات کلیدی: غربالگری مجازی / داکینگ مولکولی / mTOR C₁ و mTOR C₂ / شباهت سنجی /

FKBP₁₂ & FRB / 3FAP

English Abstract

Introduction: Tumor, one of the main reasons of death in the world, is the result of abnormal cell growth and proliferation. A lot of different factors can effect on the cells to become cancerous side. One of the most important parts of cells that are related to the growth and proliferation, are mTOR complexes. There are two types of mTOR named mTOR C₁ and mTOR

C₂. Many different compounds have been identified that they can inhibit

mTOR complexes and therefore they have good result on growth and proliferation control. Virtual screening methods, which have today become a large part of the drug discovery process, help us to find novel compounds and chemotypes.

Materials and Methods: Five dual inhibitors of mTORC₁ and mTORC₂ were selected and their common pharmacophore was detected. The points of common pharmacophores were used as the query for search in ZINC

database and 8382 molecules were obtained. Then, the similarity search was carried out and 21 molecules that were on top of the Tanimoto coefficient of 0.85, were selected for the docking operation. Twenty one selected molecules were docked on FKBP12 & FRB (PDB ID: 3FAP) protein. Finally, 10 molecules that had more and better dock fitness, as a result were introduced.

Results: 10 new molecules which are expected to inhibit mTORC1 and mTORC2, were introduced.

Conclusion: The final introduced molecules in cases have more fitness score than the primary effective structures.

Keywords: Virtual Screening, Molecular Docking, mTORC1 and mTORC2, Similarity Search, 3FAP, FKBP12 & FRB



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

**Virtual screening method in order to identify
new structures for dual inhibition of
mTOR C α and mTOR C γ**

By:

S. Sadegh Yousefi Mehrian

Supervisors:

Dr. Ehasn Faghieh Mirzaei

Dr. Hamid Forootanfar

Dr. Somayeh Pirhadi

October ۲۰۱۸

Thesis NO. : ۱۰۱۹